

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKE NAMT

# Offenlegungsschrift

DE 198 18 964 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

**C 07 D 401/12**

C 07 D 209/42

A 61 K 31/40

⑯ Aktenzeichen: 198 18 964.8

⑯ Anmeldetag: 28. 4. 98

⑯ Offenlegungstag: 4. 11. 99

⑯ Anmelder:

Arzneimittelwerk Dresden GmbH, 01445 Radebeul,  
DE

⑯ Erfinder:

Höfgen, Norbert, Dr., 01458 Medingen, DE;  
Egerland, Ute, 01445 Radebeul, DE; Poppe,  
Hildegard, Dr., 01109 Dresden, DE; Marx,  
Degenhard, Dr., 01796 Pirna, DE; Szelenyi, Stefan,  
Prof., 90571 Schwaig, DE; Kronbach, Thomas, Dr.,  
01445 Radebeul, DE; Polymeropoulos, Emmanuel,  
Dr., 60325 Frankfurt, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

DE 196 36 150 A1  
DE 195 11 916 A1  
US 54 24 329  
EP 07 73 024 A2  
WO 98 08 818 A1  
WO 98 02 151 A2  
WO 97 48 697 A1  
WO 95 24 408 A1  
WO 95 14 667 A1  
WO 94 12 461 A1

The Merck Index, MERCK & Co., Inc., Rahway, N.J.,  
U.S.A., 1989, S.786;

Chemical Abstracts:

Vol.114, 1991, Ref. 240174a;  
Vol.121, 1994, Ref. 81303t;  
Vol.127, 1997, Ref. 108841e;  
Vol.127, 1997, Ref. 219990x;  
Vol.117, 1992, Ref. 225926r;  
Vol.121, 1994, Ref. 2861x;

## Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phospodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

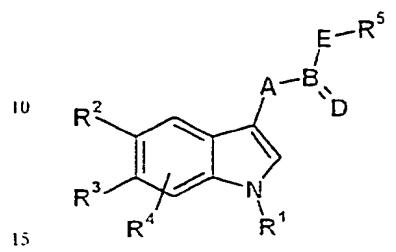
⑯ Die Erfindung betrifft neue Hydroxyindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung.

DE 198 18 964 A 1

## Beschreibung

## Technisches Gebiet

5 Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1.



Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der Phosphodiesterase 4-Aktivität in immunkompetenten Zellen (z. B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu beeinflussen sind.

## Stand der Technik

Die Aktivierung von Rezeptoren der Zellmembran durch Transmitter führt zur Aktivierung des "second messenger"-Systems. Die Adenylylcyklase synthetisiert aus AMP und GMP das wirksame cyclische AMP (cAMP) bzw. cyclische GMP (cGMP). Diese führen z. B. in glatten Muskelzellen zur Erschlaffung bzw. in Entzündungszellen zur Hemmung der Mediatorfreisetzung bzw. -synthese. Der Abbau der "second messenger" cAMP und cGMP erfolgt durch die Phosphodiesterasen (PDE). Bisher sind 7 Familien von PDE-Enzymen (PDE1-7) bekannt, die sich durch ihre Substratspezifität (cAMP, cGMP oder beides) und die Abhängigkeit von anderen Substraten (z. B. Calmodulin) unterscheiden. Diese Isoenzyme besitzen unterschiedliche Funktionen im Körper und sind in den einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgeprägt (Beavo J. A., Conti M. and Heaslip R. J. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46: 399-405; Hall I. P. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses. Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35: 1-7). Durch Hemmung der verschiedenen PDE Isoenzymtypen kommt es zu einer Kumulation von cAMP bzw. cGMP in den Zellen, was therapeutisch genutzt werden kann (Torphy T. J., Livi G. P., Christensen S. B., Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma. Drug News and Perspectives 1993, 6: 203-214).

In den für allergische Entzündungen wichtigen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, Makrophagen) ist das vorherrschende PDE-Isoenzym der Typ 4 (Torphy, J. T. and Undem, B. J. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46: 512-523). Die Hemmung der PDE 4 durch geeignete Inhibitoren wird daher als wichtiger Ansatz zur Therapie einer Vielzahl allergisch induzierter Erkrankungen betrachtet (Schudt Ch., Dent G., Rabe K., Phosphodiesterase Inhibitors: Academic Press London 1996). Eine wichtige Eigenschaft von Phosphodiesterase 4 Inhibitoren ist die Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) aus Entzündungszellen. TNF $\alpha$  ist ein bedeutendes pro-inflammatorisches Cytokin, das eine Vielzahl biologischer Prozesse beeinflusst. Freigesetzt wird TNF $\alpha$  zum Beispiel aus aktivierten Macrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Mastzellen, Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und Astrozyten im Gehirn. Es wirkt selbst aktivierend auf Neutrophile, Eosinophile, Fibroblasten und Endothelzellen, wodurch verschiedene gewebezerstörende Mediatoren freigesetzt werden. In Monozyten, Macrophagen und T-Lymphozyten bewirkt TNF $\alpha$  die vermehrte Produktion von weiteren proinflammatorischen Cytokinen wie GM-CSF (Granulocy-macrophage colony-stimulating factor) oder Interleukin-8. Auf Grund seiner entzündungsfördernden und katabolischen Wirkung spielt TNF $\alpha$  bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Entzündungen der Atemwege, Entzündungen der Gelenke, endotoxischer Schock, Gewebsabszesse, AIDS und zahlreichen anderen immunologischen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Für die Therapie solcher mit TNF $\alpha$  verbundener Erkrankungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 somit ebenfalls geeignet.

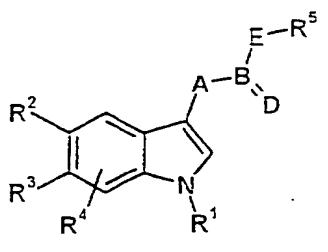
Es sind bereits verschiedene PDE 4 Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoga oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson J.-A., Aldos D., Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma. Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es mußte festgestellt werden, daß die bekannten PDE 4 Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die Entdeckung neuer PDE 4 Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite erforderlich.

Obwohl Indole bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe für verschiedene Indikationen seit vielen Jahren eine wichtige Rolle spielen, sind Hydroxyindole als Inhibitoren der PDE 4 bisher völlig unbekannt.

## Beschreibung der Erfindung

60 Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel 1

65



5

10

worin

$R^1, R^5$  für  $-C_{1\ldots 12}\text{-Alkyl}$ , geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{(CS)R}^6$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{(CO)R}^6$ , mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit  $3\ldots 14$  Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit  $5\ldots 15$  Ringgliedern und  $1\ldots 6$  Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die  $\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ -Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können.

$-C_{1\ldots 12}\text{-Alkenyl}$ , ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2$ ,  $-\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{C-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{C}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{(CS)R}^6$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{(CO)R}^6$ , mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit  $3\ldots 14$  Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit  $5\ldots 15$  Ringgliedern und  $1\ldots 6$  Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die  $\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ -Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können.

$-\text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2, -\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}), -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{O}(\text{CO})\text{R}^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{(CS)R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO)R}^6, \text{mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } \text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}-\text{Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können.}$

$-\text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2, -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{O}(\text{CO})\text{R}^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{(CS)R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO)R}^6, \text{mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } \text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}-\text{Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können.}$

$-\text{carbo-} \text{oder heterocyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Spirocyclen mit } 3\ldots 10 \text{ Ringgliedern, wobei heterocyclische Systeme } 1\ldots 6 \text{ Heteroatome enthalten, die vorzugsweise N, O und S sind, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2, -\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}), -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{O}(\text{CO})\text{R}^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}, -\text{(CS)R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO)R}^6, \text{mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } \text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}-\text{Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können.}$

sieht, wobei  $R^1$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sein können

$R^2, R^3$  können Wasserstoff oder  $-\text{OII}$  sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten  $-\text{OII}$  sein muß:

$R^4$  steht für  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{(CO)R}^6$ ,  $-\text{(CS)R}^6$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

$R^6$  kann  $-\text{H}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{N(C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})_2$ ,  $-\text{N(C}_{1\ldots 6}\text{Alkyl})(\text{C}_{6\ldots 14}\text{Aryl})$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{C-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{Aryl}$ ,  $-\text{C-C}_{1\ldots 12}\text{-Alkyl}$ , geradkettig oder verzweigt,  $-C_{1\ldots 12}\text{-Alkenyl}$ , ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt,  $-\text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern}$ ,  $-\text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind.}$

bedeuten.

A steht entweder für eine Bindung, oder für  $(CH_2)_m$ -,  $(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p$ -,  $-(CHOZ)_m$ -,  $-(C=O)$ -,  $-(C=S)$ -,  $-(C=N-Z)$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-NZ$ -, wobei m, p=0...3 und n=0...2 sind und Z für -H, oder  $-C_{1-12}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt,  $-C_{1-12}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind.

B kann entweder Kohlenstoff oder Schwefel sein, oder  $-(S=O)$  bedeuten. D kann Sauerstoff, Schwefel,  $CH_2$  oder N-Z sein, wobei D nur dann S oder  $CH_2$  sein kann, wenn B Kohlenstoff bedeutet.

10 E kann für eine Bindung stehen, oder aber für  $(CH_2)_m$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-(N-Z)$ -, wobei m und Z die bereits zuvor beschriebene Bedeutung besitzen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

15 Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwassersäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäure wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoësäure, 2-Acetoxybenzosäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethan-sulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage. Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, Chinolin, Isochinolin,  $\alpha$ -Picolin,  $\beta$ -Picolin,  $\gamma$ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin in Frage.

20 Des Weiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, daß Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkyhalogenide wie Methyliodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber auch Arylalkylhalogenide wie Benzylchlorid oder 2-Phenylethylbromid in Frage.

25 Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1 die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1 die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird. Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Freisetzung von TNFa.

30 Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition von TNFa nützlich ist. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenksentzündungen einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis sowie andere arthritische Erkrankungen wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten oder Transplantat-Abstoßungsreaktionen oder anderen Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multiple Sclerose, Glomerulonephritis und Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie chronischer Demyelinisierung leiden.

35 Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von Infektionen wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen, beispielsweise zur Therapie von Malaria, infektionsbedingtem Fieber, infektionsbedingten Muskelschmerzen, AIDS und Kachexien eingesetzt werden.

40 50 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4.

Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition der Phosphodiesterase 4 nützlich ist.

45 So können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Bronchodilatatoren und zur Asthma-Prophylaxe eingesetzt werden. Die Verbindungen gemäß Formel 1 sind weiterhin Inhibitoren der Akkumulation von Eosinophilen sowie deren Aktivität. Demzufolge können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Ekzeme, allergische Angiitis, durch Eosinophile vermittelte Entzündungen wie eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie und PIE-Syndrom (Pulmonale Infiltration mit Eosinophilie), Urtikaria, ulcerative Colitis, die Crohn-Krankheit und proliferative Hautkrankheiten wie Psoriasis oder Keraisis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin neuroprotektive Eigenschaften und können zur Therapie von Krankheiten verwendet werden, bei denen Neuroprotektion nützlich ist. Solche Erkrankungen sind beispielsweise senile Demenz (Alzheimer's Krankheit), Gedächtnisschwund, Parkinson's Krankheit, Depressionen, Schlaganfälle und Claudikatio intermittens.

55 65 Weitere Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Prophylaxe und Therapie von Prostata-Krankheiten, wie beispielsweise benigne Prostata-Hyperplasie, Pollakisurie, Nocturie sowie zur Behandlung von Blasenschwäche und von durch Harnsteine ausgelösten Koliken.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Inhibition der Entstehung einer Arzneimittel-

# DE 198 18 964 A 1

abhängigkeit bei wiederholtem Einsatz von Analgetika, wie beispielsweise Morphin sowie zur Verringerung der Toleranzentwicklung beim wiederholten Einsatz von diesen Analgetika verwendet werden.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der erfundungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze verwendet. Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter, Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden und beträgt in der Regel 0,001-100 mg.

Als Applikationsform kommen orale, parenterale, intravenöse, transdermale, topische, inhalative und intranasale Zubereitungen in Frage.

Zur Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulat, wässrige Lösungen, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirup, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhernmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenlykohol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfssstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze, Zucker oder Zuckerkohole zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten. Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethyldiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, mikrokristalline Cellulosen Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrans oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhernmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere wie Polyethylenlykohol.

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische Anwendungen können vegetabilic synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margarin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Brasidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sind, sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fetalkoholen, Polyoxyethylenglyceroltrioleat, Etyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyol-Fettsäureester u. a. Ebenso geeignet sind Silikone verschiedener Viskosität oder Fetalkohole wie Isotridexylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabilic Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyethylenlykohol, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellulose, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuren, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylpektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan. Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure. Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z. B. von Na-Laurylsulfat, Fetalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl-β-ininodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monoleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z. B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenglykostearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalzen. Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Burylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoësäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosis-einheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

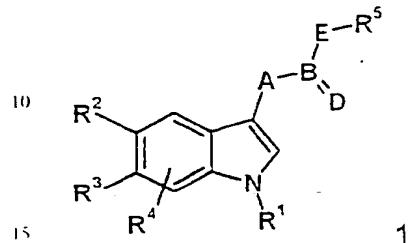
Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

# DE 198 18 964 A 1

Die Herstellung, Auffüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen.

Erfundungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, B, D und E hergestellt.



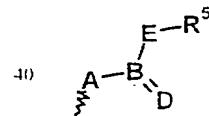
indem Verbindungen gemäß Formel 1 für die R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> bzw. R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> = -O-R<sup>7</sup> bedeuten, durch Abspaltung von R<sup>7</sup> in die erfundungsgemäßen Verbindungen überführt werden.

R<sup>7</sup> steht dabei für als Abgangsgruppe geeignete Substituenten, wie beispielsweise Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer. Eine im Sinne der erfundungsgemäßen Herstellungsverfahren besonders bevorzugte Reaktion zur Abspaltung von R<sup>7</sup> sind Verseifungen mit geeigneten Basen, wie beispielsweise Natronlauge, Kali lauge oder Natriumcarbonat bzw. Kaliumcarbonat.

Diese Verseifungen werden für R<sup>7</sup> = Acyl-, Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer bevorzugt verwendet.

Eine im Sinne der erfundungsgemäßen Herstellungsverfahren besonders bevorzugte Reaktion zur Abspaltung von R<sup>7</sup> aus den Verbindungen, in denen R<sup>7</sup> eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-Gruppe ist, sind Etherspaltungen beispielsweise mittels Bromwassersäure, Chlorwassersäure, Jodwassersäure sowie mit aktivierenden Lewis-Säuren, wie beispielsweise AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub> oder LiCl, jeweils in Abwesenheit oder in Gegenwart zusätzlicher Aktivatoren, wie beispielsweise Ethan-1,2-dithiol oder Benzylmercaptan sowie Etherspaltungen mittels Wasserstoff, unter erhöhtem Druck oder unter Normaldruck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium- oder Iridium-Katalysatoren.

Erfundungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, B, D und E auch hergestellt, indem durch Umwandlungen der Teilstruktur:



durch an sich bekannte Reaktionen erfundungsgemäße Verbindungen der Formel 1 in andere erfundungsgemäße Verbindungen der Formel 1 überführt werden. Besonders bevorzugte Umwandlungsreaktionen mit erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise für A = -(C=O)- Reduktionen zu A = -(CH-OH)- oder A = -CH<sub>2</sub>- mittels an sich bekannter Reduktionsmittel, wie beispielsweise Natriumborhydrid bzw. durch Hydrierungen, die ggf. auch stereoselektiv durchgeführt werden können.

Weitere bevorzugte Umwandlungsreaktionen sind die Überführung von Verbindungen, für die D und E Sauerstoff bedeutet in Substanzen, bei denen nur noch D Sauerstoff bedeutet, E aber für -(N-Z)- steht, wobei Z die bereits erklärte Bedeutung hat.

## Ausführungsbeispiele

Exemplarische Herstellungsverfahren für erfundungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus Ausgangsstoffen der beschriebenen Art, bei denen R<sup>7</sup> eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-Gruppe ist:

### Beispiel 1

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1)

1.4 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (3 mmol) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird zum Rückfluß erhitzt und unter Rühren mit einer Lösung von 14 mmol BBr<sub>3</sub> in 15 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die Lösung mit 200 ml einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 20°C 3 Stunden lang intensiv verarbeitet. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird isoliert, bei 60°C getrocknet und aus 80 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 1.1 g (80% d. Theorie). Schmelzpunkt: 213–214°C.

## Beispiel 2

## N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1)

5 g (38 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 50 ml Ethan-1,2-dithiol vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung von 4,7 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (10 mmol) in 50 ml Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 0°C gerührt. Unter Rühren werden bei 0–10°C 50 ml 10%ige Salzsäure zugetropft. Das kristallisierende Produkt wird isoliert, mit Wasser gewaschen und bei 20°C getrocknet. Durch Umkristallisation aus Ethanol (180 ml) wird ein reines Produkt erhalten.

Ausbeute: 3,1 g (67% der Theorie).  
Schmelzpunkt: 212–214°C.

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus Ausgangsstoffen der beschriebenen Art, bei denen R<sup>7</sup> eine Acyl-, Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppe ist:

## Beispiel 3

## N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz (2)

5 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[5-acetoxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (10 mmol) werden in 50 ml verdünnter Natronlauge 1 Stunde bei 40–50°C gerührt. Die Lösung wird unter Kühlung mit Eis mit Salzsäure (10%ig) neutralisiert und bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 80 ml Aceton gelöst. Unlösliche Bestandteile werden abgetrennt. Die klare Lösung wird mit einer Lösung von 0,4 g NaOH in 3 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei 20°C gerührt. Das kristallisierte Produkt wird isoliert, mit Aceton gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 2,44 g (51% der Theorie).  
Schmelzpunkt: 265°C.

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 aus anderen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1:

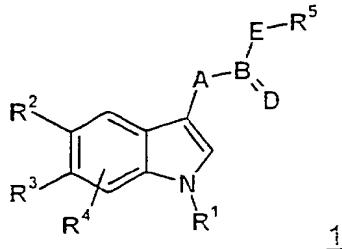
## Beispiel 4

## N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-hydroxy-acetamid (3)

1 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid (1: 2 mmol) werden in 75 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe einer Lösung von 0,2 g Natriumborhydrid in 3 ml verdünnter Natronlauge wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei 20°C gerührt. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wird der Rückstand aus 40 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,5 g (50% der Theorie).  
Schmelzpunkt: 205–207°C.

Unter Verwendung der angegebenen beispielhaften Varianten können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B	D	E	Schmelzpt. [°C]
1	4-Fluor- benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	215
2	4-Fluor- benzyl-	-O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	265
3	4-Fluor- benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(CHOH)-	C	O	-(N-H)-	205 - 207
4	2,6-Difluor- benzyl-	-OH	-H	-H	4-Pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	327 - 329
5	2,6-Difluor- benzyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	266 - 268
6	3-Nitro- benzyl-	-O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	235 - 238 z.ers.
7	n-Propyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	280 - 282
8	Isopropyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	245 - 247
9	Cyclopentyl- methyl-	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	246 - 248
10	4-Fluor- benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-4-trifluor- phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	216 - 218
11	4-Fluor- benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-4-trifluor- methyl-phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	199 - 201
12	4-Fluor- benzyl-	-OH	-H	-H	2,6-Dichlor-4-trifluor- methoxy-phenyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	176 - 178
13	4-Fluor- benzyl-	-H	-OH	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-(C=O)-	C	O	-(N-H)-	212 - 213
14	4-Methoxy- benzyl	-OH	-H	-H	3,5-Dichlor- 4-pyridyl-	-	C	O	-(N-H)-	239 - 241

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und der TNF $\alpha$  Freisetzung. Ihr therapeutisches Potential wird in vivo beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätafter-Reaktion (Eosinophilie) am Meerschweinchen sowie durch die Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten belegt.

### Inhibition der Phosphodiesterase

Die PDE 4-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen polymorphekernigen Lymphocyten (PMNL) bestimmt, die PDE 2, 3 und 5-Aktivität mit PDE aus humanen Thrombocyten. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei RT wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 3 und PDE 5-Assay eingesetzt. Für die Bestimmung der PDE 2-Aktivität wird die cytosolische Thrombocytenfraktion über einer Anionenaustauschersäule mittels NaCl-Gradienten gereinigt und der PDE 2-Peak wird für den Assay gewonnen. Die PMNLs für die PDE 4-Bestimmung werden durch eine folgende Dextransedimentation und anschließende Gradientenzentrifugation mit Ficoll-Paque isoliert. Nach einem zweimaligen Waschen der Zellen werden die noch enthaltenden Erythrocyten durch die Zugabe von 10 ml hypotonischem Puffer (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.1 mM EDTA, pH=7.4) innerhalb von 6 Minuten bei 4°C lysiert. Die noch intakten PMNLs werden noch zwei Mal mit PBS gewaschen und mittels Ultraschall lysiert. Der Überstand einer einstündigen Zentrifugation bei 4°C bei 48000 x g enthält die cytosolische Fraktion der PDE 4 und wird für die PDE 4-Messungen eingesetzt.

Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W. J.; Appleman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. *Adv. Cycl. Nucl. Res.* 1979, 10, 69-92). Die Reaktionsmischungen enthalten 50 nM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, die Inhibitoren in variablen Konzentration, die entsprechende Enzympräparation sowie die zur Erfassung der einzelnen Isoenzyme notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0.5  $\mu$ M [<sup>3</sup>H]-cAMP oder [<sup>3</sup>H]-cGMP (ca. 6000 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100  $\mu$ l. Testsubstanz werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE-Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Durch ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110°C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30  $\mu$ l 5'-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus *Crotalus adamanteus*) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37°C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils 400  $\mu$ l einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1+1+1) zugegeben, gut gemischt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200  $\mu$ l Aliquots des Überstandes werden direkt in Szintillationsgefäß überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillatoren werden die Proben im Betacounter gemessen.

Für die Bestimmung der PDE 4, 3 und 2-Aktivität wird als Substrat [<sup>3</sup>H]-cAMP, für die Bestimmung der PDE 5-Aktivität [<sup>3</sup>H]-cGMP verwendet. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100  $\mu$ M Rolipram bei der PDE 4 und in Gegenwart von 100  $\mu$ M IBMX bei der Bestimmung der PDE 3 und 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert. Die Inkubationsansätze des PDE 3-Assays enthalten 10  $\mu$ M Rolipram, um eventuelle Verunreinigungen durch die PDE 4 zu hemmen. Die PDE 2 wird mit einem SPA-Assay der Firma Amersham getestet. In Gegenwart des Aktivators der PDE 2 (5  $\mu$ M cGMP) wird der Assay durchgeführt.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 4 IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 10<sup>-9</sup> bis 10<sup>-5</sup> M bestimmt. Die Selektivität gegenüber den PDE-Typen 2, 3 und 5 beträgt Faktor 100 bis 10.000.

### Hemmung der TNF $\alpha$ Freisetzung aus Zellen nasaler Polypen

Die Versuchsanordnung entspricht im wesentlichen der von Campbell, A. M. und Bousquet J. (Anti-allergic activity of H<sub>1</sub>-blockers. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1993, 101, 308-310) beschriebenen Methode. Das Ausgangsmaterial bilden nasale Polypen (OP-Material) von Patienten die sich einer chirurgischen Behandlung unterzogen haben.

Das Gewebe wird mit RPMI 1640 gewaschen und anschließend mit Protease (2.0 mg/ml), Collagenase (1.5 mg/ml), Hyaluronidase (0.75 mg/ml) und DNase (0.05 mg/ml) über 2 h bei 37°C aufgeschlossen (1 g Gewebe auf 4 ml RPMI 1640 mit Enzymen). Die erhaltenen Zellen, eine Mischung aus Epithelzellen, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Granulozyten, werden filtriert und durch wiederholtes Zentrifugieren in Nährösung gewaschen, durch Zugabe von humanem IgE passiv sensibilisiert und die Zellsuspension auf eine Konzentration von 2 Mio Zellen/ml in RPMI 1640 (ergänzt mit Antibiotika, 10% fetalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und 25 mM Hepes) eingestellt. Diese Suspension wird auf 6-Well-Zellkulturplatten (1 ml/well) verteilt. Die Zellen werden mit den Prüfsubstanzen in verschiedenen Endkonzentrationen 30 min vorinkubiert und anschließend durch Zugabe von Anti-IgE (7.2  $\mu$ g/ml) zur TNF $\alpha$  Freisetzung angeregt. Die maximale Freisetzung in das Nährmedium erfolgt nach ca. 18 Stunden. In diesem Zeitraum werden die Zellen bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Das Nährmedium (Überstand) wird durch Zentrifugation gewonnen (5 min 4000 U/min) und bis zur Zytokinbestimmung bei -70°C gelagert. Die Bestimmung von TNF $\alpha$  im Überstand erfolgt mit sog. Sandwich-ELISAs (Grundmaterial Pharmingen), mit denen Konzentrationen des Zytokins im Bereich von 30-1000 pg/ml nachgewiesen werden können.

Nicht mit Anti-IgE stimulierte Zellen produzieren kaum TNF $\alpha$ , stimulierter Zellen dagegen sezernieren große Mengen an TNF $\alpha$ , was z. B. durch PDE 4 Inhibitoren dosisabhängig verhindert werden kann. Aus der prozentualen Hemmung (TNF $\alpha$ -Freisetzung der mit Anti-IgE stimulierten Zellen = 100%) der geprüften Substanzen bei verschiedenen Konzentrationen wird die IC<sub>50</sub> (concentration at 50% inhibition) berechnet.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 10<sup>-7</sup> bis 10<sup>-5</sup> M bestimmt.

## Hemmung der Spätphasen-Eosinophilie 24 h nach inhalativer Ovalbuminchallenge an aktiv sensibilisierten Meerschweinchen

Die Hemmung der pulmonalen Eosinophilen-Infiltration durch die Substanzen wird in einem in vivo Test an aktiv gegen Ovalbumin (OVA) sensibilisierten männlichen Dunkin-Hartley Meerschweinchen (200–260 g) geprüft. Die Sensibilisierung erfolgt durch zwei intraperitoneale Injektionen einer Suspension von 20 µg OVA zusammen mit 20 mg Aluminiumhydroxid als Adjektiv in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Tier an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. 14 Tage nach der zweiten Injektion werden die Tiere mit Mepyramin maleat (10 mg/kg i.p.) vorbehandelt, um sie vor dem anaphylaktischen Tod zu schützen. 30 Minuten später werden die Tiere in einer Plastikbox für 30 sec einem OVA-Aerosol ausgesetzt (0,5 mg/ml) das von einem mit Pressluft (19,6 kPa) getriebenen Vernebler erzeugt wird (Allergen-Challenge). Kontrolltiere werden mit physiologischer Kochsalzlösung vernebelt. 24 Stunden nach der Challenge werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveolare Lavage (BAL) mit 2x 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die BAL-Flüssigkeit wird gesammelt, bei 300 rpm für 10 min zentrifugiert und anschließend das Zellpellet in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert. Die Eosinophilen in der BAL werden mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1) gezählt. Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit physiologischer Kochsalzlösung und Vernebelung mit OVA-Lösung) mitgeführt. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie der mit Substanz behandelten Versuchsguppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$20 \quad \% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{100 \cdot (B - C)}{(A - C)}$$

A = Eosinophile in der Kontrollgruppe mit OVA-Challenge und Vehicel  
 25 B = Eosinophile in der mit Substanz behandelten Gruppe mit OVA-Challenge  
 C = Eosinophile in der Kontrollgruppe mit 0,9%iger NaCl-Challenge und Vehicel.

Die Testsubstanzen werden intraperitoneal oder oral als Suspension in 10% Polycrylglycol 300 und 0,5%iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der Allergen-Challenge appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel behandelt.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Spätphasen-Eosinophilie nach intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg um 30% bis 80% und nach oraler Applikation von 30 mg/kg um 40% bis 70%.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

## 35 Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten

Männliche Brown-Norway Ratten im Gewicht von 280–300 g werden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durch intraperitoneale Injektion einer Suspension von 1 mg Ovalbumin zusammen mit 100 mg Aluminiumhydroxid in 1 ml/Tier aktiv sensibilisiert. Drei Wochen nach der Sensibilisierung werden die Ratten mit Natriumthiopental narkotisiert und in Rückenlage fixiert. Zur Perfusion der Nasenhöhle wurde in die Trachea ein Polyethylenkatheter retrograd bis zur inneren Öffnung der Choanen vorgeschnitten, so dass die Lösung durch die Nasenlöcher austropfen konnte. Ein kurzer Trachealkatheter wurde orthograd in die Trachea eingebunden, um die Atmung zu ermöglichen. Zur Perfusion wurde Phosphat gepufferte Kochsalzlösung (PBS) kontinuierlich mit einer Rollerpumpe durch die Nasenhöhle gepumpt (0,5 ml/min) und durch einen Fraktionssammler gesammelt. Evans Blue wurde als Plasminomarker verwendet und intravenös (je 1 ml/Tier einer 1%igen Lösung in PBS) durch einen in der Vena jugularis liegenden Katheter injiziert.

40 Die Substanzapplikation erfolgte topisch. Bei dieser Applikation wurde die Testsubstanz dem Perfusionsmedium (PBS) zugesetzt. Die nasale Schleimhaut wurde 30 Min lang mit PDE4-Inhibitor-haltiger Lösung perfundiert. Anschließend wurde Evans blue unmittelbar vor Beginn der Perfusion mit Ovalbumin-haltiger Lösung (Challenge) injiziert. Nach Beginn der Ovalbuminchallenge (10 mg/ml Ovalbumin in PBS gelöst) wurden aller 15 min Fraktionen in den Fraktionssammler über einen Zeitraum von 60 min gesammelt. Die Evans Blue-Konzentration in den Perfusaten wurde mit dem Photometer Digiscan bei einer Wellenlänge von 620 nm gemessen. Dabei wurden die Blankwerte automatisch abgezogen. Der Wirkungsverlauf über 60 min wurde mit einem AUC-Programm berechnet. Die Substanzwirkung der Präparatengruppe wurde gegen Vehikelkontrollen in % berechnet.

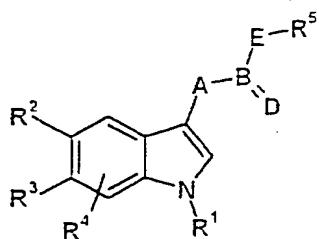
45 Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden  $IC_{50}$ -Werte im Bereich von  $10^{-8}$  bis  $10^{-5}$  M bestimmt.

## 55 Patentansprüche

## 1. Hydroxyindole der Formel 1

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

worin

$R^1, R^5$  für  $-C_{1\ldots 12}\text{-Alkyl}$ , geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{COR})^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-(\text{CS})\text{R}^6$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CO})\text{R}^6$ , mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit  $3\ldots 14$  Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit  $5\ldots 15$  Ringgliedern und  $1\ldots 6$  Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die  $C_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ -Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können.

$-C_{1\ldots 12}\text{-Alkenyl}$ , ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{COR})^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-(\text{CS})\text{R}^6$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CO})\text{R}^6$ , mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit  $3\ldots 14$  Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit  $5\ldots 15$  Ringgliedern und  $1\ldots 6$  Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die  $C_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ -Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können.

$-\text{mono-}$ ,  $\text{bi-}$  oder  $\text{tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2, -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{O}(\text{COR})^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{(CS})\text{R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO})\text{R}^6, \text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } C_{6\ldots 14}\text{-Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können,}$

$-\text{mono-}$ ,  $\text{bi-}$  oder  $\text{tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2, -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{O}(\text{COR})^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{(CS})\text{R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO})\text{R}^6, \text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } C_{6\ldots 14}\text{-Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können,}$

$-\text{carbo-}$  oder  $\text{heterocyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Spirocyclen mit } 3\ldots 10 \text{ Ringgliedern, wobei heterocyclische Systeme } 1\ldots 6 \text{ Heteroatome enthalten, die vorzugsweise N, O und S sind, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit } -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NH}_2, -\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2, -\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2, -\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl}), -\text{NHCOR}^6, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{O}(\text{COR})^6, -\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{SOR}^6, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{OSO}_2\text{C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}, -\text{OSO}_2\text{C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}, -\text{(CS})\text{R}^6, -\text{COOH}, -\text{(CO})\text{R}^6, \text{mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern, mono-}, \text{bi-} \text{oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die } C_{6\ldots 14}\text{-Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit } R^4 \text{ substituiert sein können,}$

steht, wobei  $R^1$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sein können

$R^2, R^3$  können Wasserstoff oder  $-\text{OH}$  sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten  $-\text{OH}$  sein muß:

$R^4$  steht für  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-(\text{CS})\text{R}^6$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{COR})^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{SOR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ :

$R^5$  kann  $-\text{H}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{N}(C_{1\ldots 6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $-\text{NHC}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{N}(C_{6\ldots 14}\text{-Aryl})_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{O-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{O}(\text{COR})^6$ ,  $-\text{S-C}_{1\ldots 6}\text{-Alkyl}$ ,  $-\text{S-C}_{6\ldots 14}\text{-Aryl}$ ,  $-\text{C}_{1\ldots 12}\text{-Alkyl}$ , geradkettig oder verzweigt,  $-C_{1\ldots 12}\text{-Alkenyl}$ , ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt,  $-\text{mono-}$ ,  $\text{bi-}$  oder  $\text{tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit } 3\ldots 14 \text{ Ringgliedern}$ .

$-\text{mono-}$ ,  $\text{bi-}$  oder  $\text{tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit } 5\ldots 15 \text{ Ringgliedern und } 1\ldots 6 \text{ Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind}$ .

bedeuten.

A steht entweder für eine Bindung, oder für

$-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $(\text{CH}_2)_m-(\text{CH}=\text{CH})_n-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CHOZ})_m-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-(\text{C}=\text{N}\cdot\text{Z})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NZ}-$ , wobei m, p=0, ..., 3 und n=0, ..., 2 sind und

5 Z für -H, oder

$-\text{C}_{11-12}\text{-Alkyl}$ , geradkettig oder verzweigtkettig.

$-\text{C}_{11-12}\text{-Alkenyl}$ , ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigtkettig, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind.

10 sicht;

B kann entweder Kohlenstoff oder Schwefel sein, oder  $-(\text{S}=\text{O})-$  bedeuten.

D kann Sauerstoff, Schwefel,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{N}\cdot\text{Z}$  sein, wobei D nur dann S oder  $\text{CH}_2$  sein kann, wenn B Kohlenstoff bedeutet.

15 E kann für eine Bindung stehen, oder aber für  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-(\text{N}\cdot\text{Z})-$ , wobei m und Z die bereits zuvor beschriebene Bedeutung besitzen.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen.

20 3. Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

4. Von den Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 3 besonders eine der folgenden Verbindungen:

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

25 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-hydroxy-acetamid;

N-(Pyridin-4-yl)-2-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

30 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(3-nitrobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid-Na-Salz;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-(1-propyl-5-hydroxy-indol-3-yl)-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-(1-isopropyl-5-hydroxy-indol-3-yl)-2-oxo-acetamid;

N-(2,6-Dichlorphenyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(2,6-Dichlor-4-trifluormethyl-phenyl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

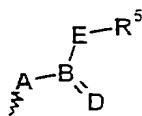
35 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-6-hydroxy-indol-3-yl]-2-oxo-acetamid;

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-5-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-indol-3-carbonsäureamid.

40 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen gemäß Formel 1, für die  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^3$  bzw.  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^3 = -\text{O}-\text{R}^7$  bedeuten, durch Abspaltung von  $\text{R}^7$  in die erfindungsgemäßen Verbindungen überführt werden, wobei  $\text{R}^7$  dabei für als Abgangsgruppe geeignete Substituenten steht.

45 6. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5, besonders bevorzugt aus Verbindungen der Formel 1 für die  $\text{R}^7$  Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Acyl-, Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie Zink, Aluminium oder Kupfer bedeutet.

50 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der allgemeinen Formel 1, durch Umwandlungen der Teilstruktur:



55 in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 überführt werden.

8. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung von TNF $\alpha$  therapeutisch nützlich ist.

9. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung der Phosphodiesterase 4 therapeutisch nützlich ist.

60 10. Besonders bevorzugte Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

11. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.

65 12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 11 gekennzeichnet dadurch, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder

Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfssstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden

13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 genüß den Ansprüchen 1 bis 4 und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 11 und 12 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit Trägersstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfssstoffen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -